

# VU Research Portal

## Are you connected?

Schoonheim, M.M.

2014

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Schoonheim, M. M. (2014). *Are you connected? A network perspective on cognitive dysfunction in early multiple sclerosis*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## **Nederlandse samenvatting**

## **Bent u verbonden?**

### **Een netwerk perspectief op cognitieve dysfunctie bij vroege multiple sclerose**

Multiple sclerose (MS) is een neurodegeneratieve en inflammatoire aandoening van het centrale zenuwstelsel (de hersenen en het ruggenmerg), die zich meestal openbaart rond het dertigste levensjaar. Bij MS ervaren de meeste patiënten steeds terugkerende terugvallen of “schubs”, met specifieke neurologische symptomen, zoals visuele, sensorische en motorische stoornissen. Daarnaast komen cognitieve klachten vaak voor, zoals problemen met het geheugen en aandacht. MS komt twee keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen, al lijkt de prognose voor mannen slechter te zijn. De oorzaak van MS is helaas nog onbekend. In Nederland is de incidentie van MS ongeveer 1 op 1000.

Het beloop van MS varieert tussen patiënten en kan ingedeeld worden in de zogenoemde fenotypes. De meeste patiënten hebben “relapsing remitting” MS (RRMS), waarbij de aanvallen van symptomen afgewisseld worden met periodes waarin deze symptomen deels of geheel weer wegtrekken. Bij ongeveer de helft van deze RRMS patiënten zullen na enige tijd deze aanvallen sterk verminderen, waarna een geleidelijk verlies van functie optreedt: “secundair progressieve” MS (SPMS). Ongeveer 10% van de patiënten ervaren vanaf het begin een geleidelijker verlies van functie: “primair progressieve” MS (PPMS). Er is nog erg weinig bekend over het ontstaan van progressieve MS fenotypes; we weten wel dat de prognose van deze patiënten minder positief is en dat er meer atrofie (krimpen) optreedt.

De pathologie van MS wordt gekarakteriseerd door een immuunreactie tegen het lichaamseigen myeline, de isolatielaag om de uitlopers (axonen) van zenuwcellen (neuronen) in het centrale zenuwstelsel. De myeline wordt gemaakt door zogenaamde oligodendrocyten en is essentieel voor het normale functioneren van de communicatie in het centrale zenuwstelsel, wat dus verstoord is bij MS. De steeds terugkomende aanvallen op de myeline door het immuunsysteem veroorzaken littekens die achterblijven na de aanval, de zogenoemde “laesies” of “plaques”. Met de nieuwste MRI technieken is nu duidelijk geworden dat er niet alleen zulke laesies ontstaan in de witte stof van het centrale zenuwstelsel, maar ook in de grijze stof.

De cognitieve afwijkingen bij MS begrijpen we nog maar slecht. Er bestaat namelijk een klinisch-radiologische paradox bij MS: patiënten met veel laesies hoeven niet altijd een slecht klinisch beloop te hebben. Daarom is het belangrijk ook te kijken naar andere maten die beter hersenstructuur en hersenfunctie in kaart kunnen brengen. Aangezien cognitieve functies vrij diffuus in het brein verspreid liggen, is het ook belangrijk dat we ons realiseren dat het brein een netwerk is. Lokale beschadigingen, zoals laesies en atrofie, kunnen grote gevolgen kunnen hebben voor het hele netwerk, en dus voor cognitie. Het lijkt er ook op dat het brein bepaalde strategieën kan toepassen om functioneel verlies te voorkomen. Deze strategie noemen wij functionele reorganisatie: het veranderen van hersenfunctie om de normale uitvoerende functies te behouden. In dit onderzoek hebben wij daarom met geavanceerde technieken en netwerkmaten zowel naar hersenstructuur als hersenfunctie gekeken, met als doel cognitieve stoornissen in vroege MS beter te begrijpen.

### Hersenstructuur

Na een algemene introductie in **hoofdstuk 1** hebben wij in **hoofdstuk 2** gekeken naar hersenstructuur. In **hoofdstuk 2.1** wordt een studie beschreven waarin wij gekeken hebben naar de diepere grijze stof structuren in een groot cohort patiënten met vroege MS: alle patiënten waren zes jaar na diagnose. Deze patiënten lieten een redelijk milde fysieke en cognitieve invaliditeit zien, maar er was een grote mate aan variabiliteit. Het bleek dat mannen met MS sterkere cognitieve klachten en ergere atrofie hadden dan vrouwen. Deze atrofie bleek sterker te zijn in de diepe grijze stof dan in de cortex. Atofie van de thalamus, een belangrijk gebied in het midden van het brein, bleek sterk gerelateerd te zijn aan cognitieve afwijkingen.

In de witte stof kunnen wij kijken naar structurele veranderingen met “diffusie MRI”. Deze techniek kan grotere zenuwbanen in kaart brengen doordat het de bewegingen van water in kaart brengt: water beweegt voornamelijk langs axonen. Bij MS is de myelinelaag rond deze axonen beschadigd en zijn er veranderingen in diffusie meetbaar. In **hoofdstuk 2.2** keken wij derhalve naar veranderingen in diffusie van de witte stof in het vroege MS cohort. Wederom zagen wij grote geslachtseffecten: Mannen hadden sterkere afwijkingen in de witte stof, die vooral in de thalamus gerelateerd waren aan cognitieve afwijkingen. Mannen met MS hadden zowel uitgebreidere als ergere schade dan vrouwen: deze maten waren sterk gerelateerd aan cognitieve afwijkingen.

Het vroege MS cohort was niet alleen bijzonder omdat het zo groot is (meer dan 200 patiënten) en homogeen (alle patiënten zijn ongeveer zes jaar geleden gediagnosticeerd), maar ook omdat het cohort al zo lang gevolgd wordt met MRI en kliniek. In **hoofdstuk 2.3** hebben wij daarom gekeken naar de eerdere geschiedenis van deze patiënten, door te kijken naar vroege veranderingen in atrofie en laesies in de eerste twee jaar na diagnose, in relatie tot cognitief functioneren na zes jaar. Patiënten met een vroege verergering van atrofie en laesies lieten na zes jaar ook meer atrofie van de thalamus zien. Thalamus atrofie liet een sterkere relatie zien met cognitie dan de vroege veranderingen zelf. Daarom lijkt het erop dat de thalamus de relatie tussen laesies en cognitieve stoornissen wat beter kan verklaren.

### Hersenfunctie

Naast hersenstructuur is het ook uitermate belangrijk om te kijken naar hersenfunctie, omdat functie mogelijk dichtbij cognitieve afwijkingen ligt dan structuur. In **hoofdstuk 3** keken we naar hersenfunctie met functionele MRI (fMRI) en magneetencefalografie (MEG). In **hoofdstuk 3.1** keken wij met fMRI naar patiënten die nog geen definitieve diagnose hebben gekregen, omdat zij nog maar één klinische episode hebben gehad: het zogenaamde “clinically isolated syndrome” (CIS). Deze patiënten werden met fMRI gescand tijdens rust, een zogenaamde “resting state” scan, die geanalyseerd werd met een independent component analyse (ICA). Het bleek dat patiënten met CIS beperkte hersenschade hadden, maar al grote veranderingen in hersenfunctie lieten zien. Dit was gemeten als een verhoogde functionele connectiviteit: hersengebieden “praatten” sterker met elkaar. Dit werd niet gezien bij patiënten met RRMS.

Omdat het ons in het CIS onderzoek niet lukte om afwijkingen in RRMS te vinden in hersenfunctie met een independent component analyse, hebben wij in **hoofdstuk 3.2** met een andere techniek gekeken naar de fMRI scans van deze RRMS patiënten, met de zogenoemde “graaf analyse”. Deze techniek verdeelt het brein netwerk in zogenaamde “nodes” (hersengebieden) en “edges” (connectiviteit). Na deze onderverdeling is het vrij eenvoudig om geavanceerde wiskundige berekeningen toe te passen om het hele netwerk te beschrijven. Met deze techniek vonden wij alsnog afwijkingen in de RRMS patiënten: een verlaagde connectiviteit bij mannen met RRMS. Deze verlaagde connectiviteit verlaagde de efficiëntie van het netwerk en was gerelateerd aan een slechtere cognitie. Ook was er ergere atrofie bij deze mannelijke patiënten.

Naast een rustscan kunnen wij ook kijken naar hersenfunctie tijdens een taak. In een dergelijk onderzoek kijken wij meestal niet naar connectiviteit maar naar functionele activatie van een specifiek hersengebied. In **hoofdstuk 3.3** hebben wij wederom met fMRI hersenfunctie gemeten bij MS. Ditmaal vroegen wij de patiënten een geheugentaak uit te voeren in de scanner, om te kijken naar functie van de hippocampus. Deze structuur is erg belangrijk voor het geheugen en is sterk beschadigd in MS. Het bleek dat MS patiënten met cognitieve afwijkingen een verlaagde activatie van de hippocampus lieten zien, terwijl patiënten met een normale cognitie juist een verhoogde activatie lieten zien. Deze verhoogde activatie zagen wij als een mogelijk bewijs voor functionele reorganisatie bij MS.

De functionele reorganisatie dachten wij ook te kunnen meten met functionele connectiviteit: wij verwachtten dat verhoogde connectiviteit ook aanwezig zou zijn bij patiënten met een normale cognitie. In **hoofdstuk 3.4** gebruikten wij een andere scanner tijdens rust: de magneetencefalografie. Deze “MEG” scanner meet hersenfunctie op een andere manier, met zeer gevoelige sensoren die de snelle fluctuaties in hersenfunctie in de cortex nauwkeurig kunnen meten. Wij zagen met deze techniek wederom een verandering in connectiviteit bij een subgroep uit ons vroege MS cohort, ditmaal een verhoogde connectiviteit. Deze veranderde connectiviteit was wederom verantwoordelijk voor een verlaagde netwerkefficiëntie, en weer waren de veranderingen erger in mannen en gerelateerd aan cognitieve problemen.

Mogelijk zouden wij alsnog netwerkveranderingen kunnen meten die gerelateerd waren met een behouden cognitie met een nog geavanceerdere techniek. Daarom gebruikten wij in **hoofdstuk 3.5** weer een fMRI scan tijdens rust, maar nu met een nog geavanceerdere graaf analytische techniek om te kijken naar netwerken: de zogenaamde “eigenvector centrality mapping” (ECM). Deze techniek kijkt naar welke gebieden extra belangrijk zijn voor het hele netwerk, en dus “centraal” in het netwerk liggen. Een voorbeeld hiervan zou bijvoorbeeld schiphol zijn in het netwerk van vliegverkeer. MS patiënten bleken grote afwijkingen in ECM te laten zien in vier gebieden: de thalamus en precuneus lieten verhoogde ECM zien, terwijl de sensorische/motorische cortex evenals de zogenaamde ventral stream een verlaagde ECM lieten zien. Sensorimotorische verlagingen in ECM waren gerelateerd aan een verhoogde invaliditeit, terwijl de verlagingen in de ventral stream juist gerelateerd waren aan een verslechterde cognitie. Deze gebieden met verlaagde ECM lieten juist weer een verhoogde connectiviteit zien met de thalamus, die daardoor een verhoogde ECM score

kreeg. Weer konden wij geen netwerkveranderingen aanwijzen die gerelateerd waren met een betere cognitieve functie.

### **Structuur versus functie**

Aangezien onze onderzoeken steeds weer lieten zien dat de thalamus een zeer belangrijke rol speelt in het ontwikkelen van cognitieve klachten bij MS, keken wij in ons laatste hoofdstuk naar de relatie tussen hersenstructuur en hersenfunctie in de thalamus. In **hoofdstuk 4.1** hebben wij daarom thalamus atrofie, thalamus diffusie en thalamus connectiviteit bekeken in ons cohort van vroege MS patiënten. Wij hebben dit cohort kunnen opdelen in drie groepen patiënten: patiënten met een normale cognitieve functie, patiënten met een milde cognitieve stoornis, en patiënten met een sterkere cognitieve afwijking. Thalamus atrofie was aanwezig bij alle groepen patiënten, maar was het ergste bij patiënten met een sterkere cognitieve stoornis. Afwijkingen in diffusie en functionele connectiviteit waren alleen aanwezig bij patiënten met een sterkere cognitieve stoornis. Functionele connectiviteit van de thalamus was wederom verhoogd. Wij interpreteerden deze verhoging als een mogelijk verlies van inhibitie in deze belangrijke cognitieve structuur.

### **Conclusies**

- Cognitieve afwijkingen waren zichtbaar bij 31% van de vroege MS patiënten
- Netwerkafwijkingen zijn evident bij vroege MS en sterk gerelateerd aan cognitieve functie
- Atofie bij vroege MS was het sterkste in de diepe grijze stof, niet in de cortex
- Beschadiging van de thalamus was sterk gerelateerd aan cognitieve stoornissen bij vroege MS, evenals verhoogde thalamische functionele connectiviteit
- Mannen met MS hadden meer atrofie, sterkere netwerkafwijkingen en vaker cognitieve afwijkingen